

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日:

2003年7月10日(10.07.2003)

PCT

(10) 国际公布号:

WO 03/055501 A1

(51) 国际分类号⁷: A61K 33/20, A61P 35/00, 25/04

(21) 国际申请号: PCT/CN02/00335

(22) 国际申请日: 2002年5月17日(17.05.2002)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
01144650.1 2001年12月24日(24.12.2001) CN

(71)(72) 发明人/申请人: 冯威健(FENG, Weijian) [CN/CN];
中国北京市宣武区右内西街甲10号院一建宿舍13号楼
3门301号, Beijing 100054 (CN).

(74) 代理人: 王勇(WANG, Yong), 沈阳科威专利代理有限
责任公司(SHENYANG KEIWEI INTERNATIONAL
PATENT OFFICE); 中国辽宁省沈阳市沈河区西顺
城街66号60甲, Liaoning 110013 (CN).

(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZW

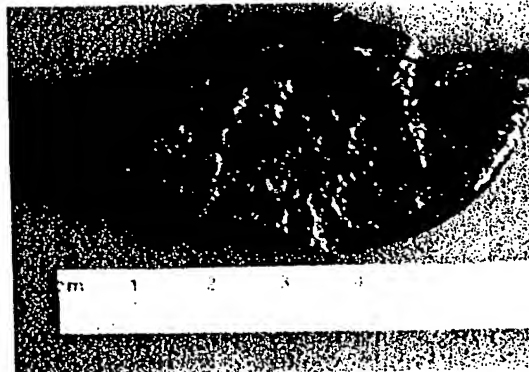
(84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)

本国际公布:
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期
PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: **THE USE OF HYDROCHLORIC ACID IN THE PREPARATION OF A MEDICAMENT FOR THE
TREATMENT OF TUMOUR**

(54) 发明名称: 盐酸用作制备治疗肿瘤药物的应用



(57) Abstract: The present invention discloses the new use of hydrochloric acid in the pharmaceutical field, said substance has the functions of making the tumorous tissue coagulating necrosis, and it has positive curative effect and exact range, it is also easy to control. Its effect is preferable to the effects of other medicaments which have the effect of coagulation, and it can be detoxified by antagonistic drug. Said substance can be used for treating any noumenal tumour, including primary therioma, metastatic therioma, even some benign tumour, and it can be used for destructing nerve to treat cancerous pain etc, thus above cases demonstrate that hydrochloric acid can be used for the preparation of a medicament for the treatment of tumour.

[见续页]



(57) 摘要

本发明公开了盐酸在制药领域中的新用途，该物质具有使肿瘤组织凝固坏死的功能，且疗效肯定、范围准确、易于控制。效果优于其他具有凝固作用的药物，并可以用拮抗药物解毒。可用于治疗任何实体肿瘤，包括原发性恶性肿瘤，转移性恶性肿瘤，甚至某些良性肿瘤以及用于破坏神经治疗癌性疼痛等，证明盐酸可以用作制备治疗肿瘤药物。

盐酸用作制备治疗肿瘤药物的应用

技术领域

本发明涉及盐酸的用途，尤其涉及盐酸在用作制备治疗肿瘤及癌性疼痛的止痛药物中的应用。

背景技术

肿瘤，特别是恶性肿瘤以手术切除为主。近二十年来已开发出一些非手术局部治疗方法，其目的都是使肿瘤坏死而尽量减少损伤正常组织。其中物理方式如X刀是利用放射线定位照射肿瘤；超声聚焦刀是利用超声波加热毁灭肿瘤；微波、射频等利用热凝固肿瘤；氩氦刀是利用氩氦气冷冻及加热凝固肿瘤。这些方法经引导定位后，能够较准确的凝固杀伤肿瘤组织，但缺点是设备昂贵、费用高；有的方法采用多针技术或多点组合效应，产生“盲区”残留问题；有的方法不能形成球体凝固坏死区，与肿瘤一般呈球形生长不一致，因此治疗的范围受限、凝固不完全，从而肿瘤容易复发。

化学方式是局部注射作为消融剂的化学药物，促使肿瘤凝固坏死，达到非手术消融肿瘤的目的，具有方法简便，价格低廉的优点，如注射化疗药物、注射无水乙醇、注射冰醋酸等。

局部注射化疗药物疗效较差，临床应用的不多。注射无水乙醇凝固治疗肝癌作为一种成熟的方法，已经广泛临床应用，无水乙醇治疗肝癌，其疗效优于化疗药物，但凝固范围较小、疗效不稳定，注射剂量较大容易造成乙醇中毒。Ohnishi K等人在Radiology (1994年193: 747-752)中发表的Small hepatocellular carcinoma: treatment with US-guided intertumoral injection of acetic acid中，首次公开了采用50%的冰醋酸消融肿瘤的方法。冰醋酸虽疗效为乙醇的3倍，但界限欠清楚，凝固坏死区不能形成球体，既难以得到最佳疗效，又容易损伤周围正常组织，特别是使用中有严重的刺激性气味，未能广泛临床应用。因此急需开发疗效肯定、凝固范围准确、凝固范围呈球体，凝固范围易于控制，使用方便，价格低廉，对人体无不良反应的肿瘤化学消融剂。本发明的申请者，在体外培养癌细胞的试验中发现胃液具有破坏癌细胞的作用，进而发现主要是由盐酸的作用而产生。

发明内容

本发明的目的在于提供盐酸的新用途，即用作制备治疗肿瘤药物的用途。

具体的说，本发明涉及盐酸用作制备治疗肿瘤药物的应用，其中所述的肿瘤为恶性肿瘤或良性肿瘤。

本发明还涉及盐酸用作制备治疗肿瘤药物的应用，其中所述的恶性肿瘤为肝癌、肺癌、肾癌、乳腺癌或其转移性癌如肾上腺、脑转移癌。

本发明还涉及盐酸用作制备治疗癌性疼痛的止痛药物的应用。

本发明中用作制备治疗肿瘤药物应用的盐酸的浓度为 1.8-36wt%，用量为：0.05-5ml；优选浓度为 3.6-25.2wt%，用量为：0.1-4.5ml；更优选浓度为 18wt%，用量为：0.5-3ml。

使用时，将本发明用作制备治疗肿瘤药物应用的盐酸缓慢注射到肿瘤组织内，
5 利用盐酸的组织脱水和蛋白凝固作用，使肿瘤组织凝固、坏死，一段时间后凝固坏死被机体吸收，达到治疗肿瘤的目的。

使用时，在 B 超或 CT 的引导下，将穿刺针穿刺至肝组织中央，接通自动微量注射泵，将本发明的用作制备治疗肿瘤药物应用的盐酸缓慢注射到肿瘤组织内，并监视整个注射的全过程。同时，以 5% 的碳酸氢钠注射液快速静脉点滴，用于碱化血液。盐酸使肿瘤组织凝固、坏死，坏死组织经过一段时间后被机体吸收，达
10 到治疗肿瘤的目的。

其中所述用作制备治疗肿瘤药物的应用的盐酸为市售分析纯度的盐酸，分子量 36.46，氯化氢含量为 36-38wt% 的无色微臭水溶液，易溶于水，且可以与水以任意比例混合物而成稀盐酸。其制备方法为：无菌条件下，用灭菌注射用水将市售分析纯度的盐酸分别稀释到所需的浓度，如 1.8%、3.6%、7.2%、10.8%、14.4%、
15 18%、25.2%，分别装入药瓶中备用；也可以取分析纯度盐酸（纯盐酸，36.4%）装入药瓶中备用；根据肿瘤的大小确定注射量。

本发明通过盐酸凝固离体、活体猪肝、活体猪肺脏、活体大鼠肿瘤、人体肝癌、人体肺癌的病理学实验，证明盐酸具有凝固组织及肿瘤的作用。通过盐酸与醋酸及无水乙醇对猪肝凝固作用的比较、盐酸与醋酸及无水乙醇对小鼠肉瘤凝固作用的比较，证明盐酸对组织及肿瘤的凝固作用优于醋酸及无水乙醇。本发明还通过盐酸凝固豚鼠皮肤的病理学实验，盐酸对猪的毒性作用的观察，证明向肿瘤组织内缓慢注射盐酸是安全的。本发明为了防止治疗中，会有极少量的盐酸逆入血液循环，采用缓慢注射稀盐酸治疗的同时，以 5% 的碳酸氢钠注射液快速静脉点滴，用于碱化血液。通过碳酸氢钠拮抗盐酸凝固作用，证明碳酸氢钠可以中和过
20 量的盐酸。

上述实验还发现，通过使用不同的浓度或不同的剂量的盐酸凝固不同大小的肿瘤。一般注射相同剂量（X ml）下，不同浓度（如 1.8%-36wt%）或在相同浓度（Y %）下注射不同剂量（如 0.05ml-3ml）的盐酸，可以凝固小于 5cm 大小的
30 肿瘤，其中 X 为 0.05 ~ 3ml 之间的任意值，Y 为 1.8wt% - 36wt% 之间的任意值。

优选地，对于直径小于 3cm 的肿瘤，注射 18wt% 的盐酸 0.5 ~ 3ml 即可以 1 次治愈肿瘤。

本发明的发明人将癌细胞在体外与胃液共同培养发现，胃液具有破坏癌细胞的作用，进一步证实主要是胃酸（稀盐酸）的作用。盐酸具有明确的组织脱水
35 和蛋白变性的作用，因此，盐酸可以杀死癌细胞，有可能作为化学消融剂用于凝固肿瘤。又由于盐酸是人体胃液的主要组成成分，本发明采用将其缓慢注射到肿瘤组织内，使之逐渐渗透、凝固组织，破坏肿瘤，因此凝固动物及人的肿瘤组织一般不会发生毒性反应。此外，由于正常组织内大血管较多，注射液容易被分流，而肿瘤组织中微血管居多，在缓慢匀速注射下，盐酸能够均匀分布于病变部位，

因此，能够很好地凝固肿瘤组织。本专利的发明人在反复探索并进行了大量体内、外实验的基础上，确认盐酸用于制备治疗肿瘤药物，可以达到原位灭活癌组织、治疗肿瘤的目的。

5 盐酸对癌组织灭活的作用机理，与化学烧伤中强酸的作用机理相同，主要是蛋白变性和组织脱水。

通过实验证明注射盐酸使组织凝固坏死疗效确实，安全可靠。同时观察到，18%浓度以下的盐酸局部注射后，肝被膜不受破坏，说明纤维组织对其耐受力较高，而肿瘤一般都有纤维膜，故它可以限制盐酸向周围正常组织的渗透，可以减少盐酸对正常组织的损伤，临床应用也证实这一点。此外，本发明中为防止过量盐酸的扩散对正常组织的损伤，采用治疗的同时，以5%的碳酸氢钠注射液快速静脉点滴，用于碱化血液，或在病变部位局部注射碱性药物如碳酸氢钠的方法来解毒。

10 为了更好地理解本发明的实质，下面结合附图和具体实施例或实验例详细描述本发明用盐酸凝固正常及肿瘤组织的病理学实验结果，以说明其作为治疗肿瘤药物的新用途。

15

详细描述

附图说明

图1 a 是本发明中18wt%的盐酸0.5ml对离体猪肝的凝固作用的示意图。

20 图1b、c、d分别是现有技术中50%的醋酸、100%的无水乙醇各0.5ml以及微波60W作用60秒对离体猪肝的凝固作用的示意图。

图2a-c分别是本发明中3.6wt%的盐酸1ml凝固活体猪肝经过1周、4周和12周的病理学实验示意图。

图3a、b分别是本发明中3.6wt%的盐酸1ml凝固活体猪肝经过1周和4周显微镜观察组织病理学变化的示意图。

25 图4a、b分别是本发明中3.6wt%的盐酸1ml凝固活体猪肺脏经过1周、4周时肺部解剖的示意图。

图5 a、b是本发明中3.6wt%的盐酸1ml凝固活体猪肺脏经过1周、4周时显微镜观察组织病理学变化示意图。

30 图6a、b是本发明中给生长肉瘤的大鼠注射18wt%的盐酸1ml，24小时后，大鼠肿瘤解剖的示意图和显微镜观察组织病理学的示意图。

图7是18wt%盐酸与50%醋酸及无水乙醇各0.05ml对小鼠肉瘤凝固作用的比较。

图8a-d分别是本发明中CT引导下，经皮注射18%盐酸2ml凝固肝癌、即刻和24小时后的CT改变及B超改变的示意图。

35 图9是肝癌患者注射18wt%盐酸前后的敏感指标-胎甲球的测定结果。

图10a、b、c分别是注射18wt%盐酸1ml凝固肺癌即刻和3天后的CT改变以及针吸病理细胞学变化的示意图。

下面是本发明的详细描述，下面的描述都是用于理解本发明，而不是限制本发明。

WO 03/055501

1. 盐酸凝固离体猪肝的病理学实验
市售新鲜猪肝 30 个，分为 10 组，每组 3 个。将 22G 穿刺针穿刺至肝组织中央，接通自动微量注射泵，以 0.3ml/分钟的速度，分别向猪肝内缓慢注入浓度为 1.8wt%、3.6 wt %、7.2 wt %、10.8 wt %、14.4 wt %、18 wt %、25.2 wt % 的盐酸 1ml 和分析纯度盐酸 1ml、0.5ml、0.1ml，观察大体标本并测定平均凝固直径。即刻效果：暗红色肝组织中，以注射点为中心，形成块状灰白色凝固坏死区域，该区域与正常肝组织界限明确，但形状欠规则。24 小时后，凝固坏死区域变得较为规则，形成类球形。注射 1.8 wt %、3.6 wt %、7.2 wt %、10.8 wt %、14.4 wt %、18 wt %、25.2 wt % 的盐酸 1ml，即刻和 24 小时后猪肝的平均凝固坏死区域的直径参见表 1。从表 1 可以看出，随着盐酸浓度的增加，凝固坏死区的直径变大。

表 1，不同浓度盐酸 1ml 对肝组织的凝固效应

盐酸浓度 (%)	凝固直径 (cm)	
	即刻	24 小时后
1.8	0.7	0.75
3.6	1.0	1.4
7.2	1.3	1.9
10.8	1.5	2.2
14.4	1.8	3.1
18	2.2	4.8
25.2	2.4	5.2

注射不同剂量的纯盐酸对肝组织的凝固范围的平均凝固直径值见表 2。由表 2 可以看出，随着盐酸剂量的增加，肝组织的凝固范围及坏死区域增大。纯盐酸在小剂量下即可获得较好的凝固效果。将表 1、2 比较可以看出，分析纯盐酸注射用量为 0.1ml 时，凝固范围为 1.5cm，相当于浓度为 3.6 wt % 的盐酸注射用量 1.0ml 的凝固范围 (1.4cm)。

表 2，不同剂量的分析纯盐酸 (浓度 36%) 对肝组织的凝固效应

注射量 (ml)	凝固直径 (cm)	
	即刻	24 小时后
0.1	0.2	1.5
0.5	1.5	3.9
1.0	2.8	5.5

2. 盐酸凝固活体猪肝的病理学实验
家猪 10 头，雌雄兼有，平均体重 70 千克，圈养。选择肝脏位置，剃毛、消毒后，在 B 超的引导下，经皮将穿刺针穿刺至肝脏，接通自动微量注射泵，以 0.3ml/分向肝脏内缓慢注入 3.6 wt % 盐酸 1ml。注射后即刻 B 超显示凝固部位为直径 2.0cm 的圆形高回声区域。1 周后、4 周后、12 周、24 周后分别解剖动物，观察凝固坏

死的形态，测量凝固坏死区域的直径，结果见图 2a-c 及表 3。取包含正常与凝固坏死区的肝脏组织，常规福尔马林固定，石蜡切片，显微镜观察组织病理学变化，结果见图 3a-b。1 周后结果显示：凝固坏死的范围为 1.8cm，大体下观察凝固坏死区的肝组织与正常肝组织界限清楚见图 3a。显微镜下分两层结构：位于中央的坏死区和其周围的反应区。坏死区面积占据绝大部分，细胞结构完全消失，被均匀一致的粉红色坏死所代替，其间可见少量的淋巴细胞、中性粒细胞浸润。反应区为坏死区与正常组织之间较薄的反应带，以纤维组织增生为主，见图 3a。4 周后结果显示：凝固坏死的范围为 1.3cm，凝固的肝组织病理学表现：坏死区面积缩小，大量的淋巴细胞、中性粒细胞浸润，纤维组织增生，见图 3b。12 周后结果显示：凝固坏死的范围为 0.5cm，见图 3b。上述结果见表 3。实验中动物未发生因治疗引起的死亡，16 周后坏死物被吸收，解剖后很难发现治疗的痕迹，所有动物的活动良好。

表 3. 3.6%盐酸 1ml 凝固活体猪肝的效应

时间（周） 凝固直径（cm）		病理学改变
1	1.8	坏死区面积占据绝大部分，细胞结构完全消失 反应区为坏死区与正常组织之间较薄的反应带，以纤维组织增生为主。
4	1.3	坏死区面积缩小，大量的淋巴细胞、中性粒细胞浸润，纤维组织增生。
12	0.5	坏死区进一步缩小，纤维组织增生形成瘢痕。

3. 盐酸与醋酸及无水乙醇对猪肝凝固作用的比较：

离体实验：取市售猪肝 12 个，分为 4 组，每组 3 个。将穿刺针穿刺至肝组织中央，接通自动微量注射泵，以 0.3ml/分的速度分别向猪肝内缓慢注入浓度为 18 wt %的盐酸、50%的醋酸及 100%的无水乙醇各 0.5ml。24 小时后大体观察结果显示：18 wt %的盐酸作用部位的凝固坏死区为类球形，平均直径 2.2cm，坏死区呈灰白色均匀一致，与正常组织界限明显；50%的醋酸的作用部位的凝固坏死区呈块状，直径约 2.0cm，白色欠均匀，与正常组织界限不明显；100%无水乙醇作用部位的凝固坏死区为球形，白色，直径 0.5cm，与正常组织界限较明显。结果见表 4。可见相同剂量下，18 wt %的盐酸对于离体猪肝的凝固作用明显优于 50%的醋酸及 100%无水乙醇。图 1 a-c 分别示意了 18 wt %的盐酸、50%的醋酸及 100%的无水乙醇各 0.5ml 对离体猪肝的凝固作用。而且，盐酸凝固肝脏的效果还优于现有技术中的微波凝固，图 1 d 为第四组实验用微波 60W 作用于猪肝 60s 后观察的结果，作用部位的凝固坏死区呈橄榄状，界限较清楚。然而，微波凝固的范围受限，最大范围为 2.5 × 1.5cm，说明盐酸的凝固作用优于微波。

表 4. 盐酸与醋酸及无水乙醇对离体猪肝凝固作用的比较

注射剂	直径（cm）	大体形态
-----	--------	------

18%盐酸	2.2	球形, 灰白色, 与正常组织界限清楚。
50%醋酸	2.0	块状, 白色, 与正常组织界限欠清楚。
100%无水乙醇	0.5	球形, 白色, 与正常组织界限清楚。

活体实验: 家猪 9 头, 雌雄兼有, 平均体重 70 千克, 圈养。分为 3 组, 每组 3 头。选择肝脏位置, 剃毛、消毒后, 在 B 超的引导下, 经皮将穿刺针穿刺至肝脏, 接通自动微量注射泵, 以 0.3ml/分向肝脏内缓慢注入浓度为 18 wt 的盐酸、50%的醋酸及 100%的无水乙醇各 1.0ml。1 周后解剖动物, 大体观察结果显示: 18 wt %的盐酸作用部位的凝固坏死区为类球形, 平均直径 2.1cm, 坏死区呈灰白色均匀, 与正常组织界限明显; 50%的醋酸的作用部位的凝固坏死区界限不明确, 直径约 1.8cm; 100%无水乙醇作用部位的凝固坏死区为球形, 白色, 直径 0.5cm, 与正常组织界限较明显。

上述结果说明体内、体外的实验均证实盐酸的凝固坏死作用, 优于醋酸和乙醇。

4. 盐酸凝固家猪肺脏的病理学实验

家猪 4 头, 雌雄兼有, 体重 70 千克, 圈养。经皮将穿刺针穿刺至肺脏, 接通自动微量注射泵, 以 0.3ml/分向肺脏内缓慢注入 3.6 wt %盐酸 1.0ml。动物有轻度咳嗽, 数分后消失。1 周后解剖动物的肺部, 大体可见凝固的肺组织与正常肺相比颜色暗红, 质地实变, 直径 1.8cm, 被膜光滑, 见图 4a。四周后解剖肺脏, 凝固坏死区域缩小见图 4b。坏死区与正常组织之间有反应带肺泡结构完全消失, 被均匀一致的粉红色坏死及大量红细胞所代替, 其间可见少量的淋巴细胞、中性粒细胞浸润。坏死区中心为干燥的陈旧含铁血黄素, 见图 5 a、b。3 个月后坏死物被吸收, 纤维组织增生, 凝固的组织将被机体吸收, 最终留下小的瘢痕, 解剖很难发现凝固灶。

5. 盐酸凝固活体大鼠肿瘤病理学实验

大鼠, 雌雄兼有, 体重 500 克, 常规饲养。皮下种植 W256 肉瘤, 取直径为 5cm 的肿瘤, 向肿瘤内缓慢注射 18 wt %的盐酸 1.0ml, 24 小时后, 解剖大鼠, 取肿瘤进行观察。大体下可见粉红色肿瘤组织被药物凝固后变为褐色坏死组织, 直径是 3.5cm, 参见图 6a。肿瘤病理学表现为, 肿瘤组织及肿瘤细胞的凝固坏死和少量炎性细胞的浸润。治疗中大鼠无死亡和毒性表现。图 6b 是显微镜观察组织病理学的示意图, 凝固区坏死完全, 界限清楚。上述实验说明盐酸具有凝固大鼠肿瘤的作用。

6. 盐酸与醋酸及无水乙醇对小鼠肉瘤凝固作用的比较

昆明种小鼠皮下接种 S-180 肉瘤, 待肿瘤生长至直径 1cm 大小时, 将穿刺针穿刺至肿瘤中央, 接通自动微量注射泵, 以 0.3ml/分的速度分别向肿瘤内缓慢注入浓度为 18 wt %的盐酸、50%的醋酸及 100%的无水乙醇各 0.05ml。48 小时后大体观察结果如图 7 示: 18 wt %的盐酸作用部位的凝固坏死区为类球形, 直径 0.76cm, 坏死区呈干酪样灰白色均匀一致, 界限明显, 如图 7 左 1 所示; 50% 的醋酸的作用部位的凝固坏死区褐色, 直径约 0.62cm, 界限不明显, 如图 7 左 2 所

示; 100%无水乙醇作用部位的凝固坏死区为球形, 白色, 直径 0.41cm, 与正常组织界限较明显, 如图 7 左 3 所示, 图 7 左 4 为对照组。结果见表 5。说明盐酸使肿瘤组织完全坏死, 与正常组织界限明显, 优于醋酸及无水乙醇。

表 5, 0.05ml 盐酸、醋酸及无水乙醇对小鼠肉瘤凝固作用的比较

注射剂	直径(cm)	大体形态
3.6 wt %盐酸	0.76	球形, 干酪样灰白色均匀一致, 界限清楚。
50%醋酸	0.62	褐色, 界限欠清楚。
100%无水乙醇	0.41	球形, 白色, 与正常组织界限清楚。

- 5 上述实验结果说明盐酸在体内、外对组织的凝固范围准确、凝固范围呈球形, 凝固范围通过盐酸的浓度或注射量可以很容易控制。

7. 盐酸凝固豚鼠皮肤的病理学实验:

- 豚鼠 6 只, 雌雄兼有, 体重 500 克, 常规饲养。用乙醚麻醉豚鼠, 皮下注射 3.6 wt %盐酸 0.2ml, 其结果豚鼠的皮肤变粗糙, 局部有少许渗出, 一周后形成溃疡面, 直径 1.0cm, 涂以碘酊三周后, 干燥结痂。说明低浓度的盐酸对皮肤组织的破坏性较弱, 无其他不良反应。

8. 碳酸氢钠拮抗盐酸凝固作用的观察

- 小鼠 30 只, 腹部皮下注射 3.8 wt %的盐酸 0.05ml, 其中 24 只于 0 分、5 分、10 分、20 分时分别在同一部位注射 5%碳酸氢钠溶液 0.05ml, 观察皮肤的变化;
15 另外 6 只同一部位注射生理盐水 0.05ml 作为对照组。结果发现, 同时给药组皮肤无任何变化, 对照组及 5 分、10 分、20 分组 24 小时均出现皮肤溃疡状损坏, 有炎性渗出, 直径分别为 1.2cm、0.8cm、0.9cm、0.8cm, 一周后坏死部位结痂, 直径分别为 0.9cm、0.7cm、0.8cm、0.6cm, 解剖后可见与腹膜粘连, 腹腔脏器无受损, 说明本发明的用作制备治疗肿瘤药物的盐酸能被碱性药物解毒。

20 9. 盐酸对猪的毒性

选圈养家猪 27 头, 分为 9 组, 每组 3 头, 将 18 wt %的盐酸以分别以 0.1ml/分、0.5ml/分、1ml/分的速度缓慢注射给猪的肝脏, 剂量从 0.5ml、1 ml、3ml。一周后解剖动物, 可见肝脏凝固坏死的范围为 1.2~5.2 cm, 未出现死亡及毒性, 说明 18%的盐酸剂量 0.5ml-3ml 时, 缓慢注射给猪的肝脏, 无毒性。

25 10. 盐酸凝固肝癌的临床应用

- 选择原发性肝癌 4 例, 肿瘤的直径分别为 2.4cm ~ 3.0cm, 治疗前胎甲球均高于 400 μ g/L (正常值小于 20 μ g/L), 其中最高为 1850 μ g/L。在 CT 定位后, CT 引导下, 行经皮肿瘤穿刺, 确认 22G 穿刺针命中肿瘤中心后, 接通自动微量注射泵, 以 0.2ml/分的速度, 分别向肿瘤内缓慢注射 18 wt %盐酸 1.5 ml ~ 2.0 ml, 同时, 以 5 wt %的碳酸氢钠注射液快速静脉点滴, 用于碱化血液。治疗后立即出现凝固区, 即刻凝固范围为平均为 2.0 \times 1.8cm, 24 小时后凝固坏死范围达到 3.2 \times 3.0cm。1 周后彩色 B 超显示肿瘤变为高回声、无血流区, 检测肝癌的敏感指标-胎甲球明显降低, 4 例患者无痛苦和毒性表现、血液 pH 值、血常规及肝肾功能检测均在正常范围。

图 8a 所示为一例直径为 3.0cm 肝癌、经 CT 定位肿瘤穿刺，命中肿瘤中心；图 8b 所示的 18 wt % 盐酸 2.0 ml 以 0.2ml/分的速度注射到预定部位，治疗后即刻见药液注射到了预定部位并出现凝固区的示意图；图 8c 是该例肝癌注射后 24 小时的强化 CT 检查示意图，坏死范围达到 $3.5 \times 3.0\text{cm}$ ；图 8d 是 1 周后彩色 B 超显示肿瘤变为高回声、无血流区；1 周后检测肝癌的敏感指标-胎甲球证实胎甲球明显降低，如图 9a、9b 为治疗前、后胎甲球的变化。

11. 盐酸凝固肺癌的临床应用

选择经病理证实为原发性支气管肺癌 2 例，1 例为腺癌，1 例为腺棘细胞癌，肿瘤大小分别为 $2.0 \times 2.0\text{cm}$ 和 $2.5 \times 2.0\text{cm}$ 。在 CT 定位后，CT 引导下，经皮穿刺至肿瘤中心，接通自动微量注射泵，以 0.2ml/分的速度，向肿瘤内缓慢注射 18 wt % 盐酸 1.5、2.0ml。同时，以 5% 的碳酸氢钠注射液快速静脉点滴，用于碱化血液。治疗后 3 天，两例患者的肿瘤均基本消失，针吸细胞学检查为坏死组织。两例患者于术中出现轻微的咳嗽外，无其他痛苦和毒性表现、血液 pH 值、血常规及肝肾功能检测均在正常范围。

图 10a、b 分别为肿瘤直径 $2.5 \times 2.0\text{cm}$ 的肺癌注射 18 % 盐酸 2.0ml 后即刻和 3 天时，CT 检测的示意图，可见注射后即刻见药液注射到了预定部位并出现凝固区，3 天后肿瘤凝固坏死，肿块基本消失，图 10c 为针吸活检病理学检查图，可见组织坏死。

12. 盐酸凝固其他肿瘤

应用 18 wt % 盐酸 1.0ml 对 1 例 $2.0\text{cm} \times 1.5\text{cm}$ 乳腺癌局部复发进行了凝固治疗，3 次治疗后，肿块基本坏死。

凝固肺癌肾上腺转移癌 1 例，应用 18 wt % 盐酸 1.0ml 凝固治疗 3 次，治疗后肿瘤大小为 $2.0\text{cm} \times 2.0\text{cm}$ ，肿瘤坏死，效果较好。

凝固肺腺癌的脑左颞叶转移癌 1 例，肿瘤大小为 $1.9\text{cm} \times 1.9\text{cm}$ ，在 CT 引导下经皮经颅骨，以 22G 细针穿刺，命中肿瘤中心缓慢注射 18 wt % 盐酸 1.0ml，凝固治疗 2 次，治疗后 3 个月强化 CT 复查转移瘤为缩小为 0.8cm。

治疗肾癌，在 CT 引导下，穿刺命中肿瘤中心，应用 18 wt % 盐酸 1.5ml 缓慢瘤内注射，治疗前肿瘤直径 $3.0\text{cm} \times 2.5\text{cm}$ ，治疗后 3 个月复查肿瘤为无血流的高回声灶，直径 0.5cm。

对晚期癌症癌性疼痛，以 3.6wt % d 盐酸阻断并破坏神经，达到止痛的效果。

上述结果表明，盐酸凝固组织的效果确切，实验条件下能凝固肝脏、肺脏、以及肿瘤组织，临床治疗肝癌和肺癌，以及肾癌、脑、肾上腺转移瘤有良好的疗效。病理学观察凝固坏死完全，优于目前临床应用的 50% 的醋酸和无水乙醇。由于人体胃液为盐酸组成，本研究中动物及临床应用均未发生毒性反应，故局部注射盐酸对人体无不良反应。此外，由于正常组织内大血管较多，注射液有分流，而肿瘤组织中微血管居多，加上缓慢匀速注射，凝固肿瘤组织的效应优于正常组织。

一般根据肿瘤的大小，通过调节盐酸的浓度或注射量可以很容易控制凝固范围。例如对于直径小于 3cm 肿瘤，分别使用 3.6 wt %-18 wt % 的盐酸 1ml，或使用分析纯度盐酸 0.1-0.5ml 可以完全凝固杀灭肿瘤。病理学检查凝固组织完全坏死，与正常组织界限明显。此外，坏死组织中有淋巴细胞及炎性细胞浸润，与免疫功能

5 能的提高，吞噬坏死组织有关。因此，肿瘤凝固坏死后，坏死物被吸收，纤维组织增生，凝固的组织将被机体吸收，最终留下小的瘢痕。

通过以上的描述，可以得出本发明的优点在于：

- (1) 本发明对已知化合物盐酸发掘了新的医疗用途，开拓了一个新的应用领域。
- 10 (2) 本发明中盐酸局部注射对人体不会产生不良反应和毒性，药理作用强，预示着很好的药用前景。
- (3) 本发明的物质原料来源丰富、价廉、制备工艺简单，为局部注射剂型，使用方便。
- (4) 本发明的物质配制成的药物具有使肿瘤组织凝固坏死，且疗效肯定、凝固
- 15 范围准确、凝固范围呈球形，凝固范围易于控制。可治疗任何实体肿瘤，包括原发性恶性肿瘤，转移性恶性肿瘤，甚至某些良性肿瘤等，还可以用于破坏神经，为晚期癌症止痛。
- (5) 本发明的疗效优于目前临床应用的 50%醋酸和 100%无水乙醇，并能被拮抗药物解毒。

20

以下结合实施例对本发明进一步详述。

实施例 1

取市售分析纯度的盐酸，用灭菌注射用水稀释成浓度为 1.8%，装入 1ml 药瓶中密封，消毒制成产品。

25

实施例 2

取市售分析纯度的盐酸，用灭菌注射用水稀释成浓度为 3.6%，装入 1ml 药瓶中密封，消毒制成产品。

实施例 3

取市售分析纯度的盐酸，用灭菌注射用水稀释成浓度为 7.2%，装入 1ml 药瓶中密封，消毒制成产品。

30

实施例 4

取市售分析纯度的盐酸，用灭菌注射用水稀释成浓度为 18%，装入 1ml 药瓶中密封，消毒制成产品。

35

权 利 要 求

1. 盐酸用作制备治疗肿瘤药物的应用。
- 5 2. 根据权利要求 1 所述的盐酸用作制备治疗肿瘤药物的应用，其特征在于所述的肿瘤为恶性肿瘤。
3. 根据权利要求 2 所述的盐酸用作制备治疗肿瘤药物的应用，其特征在于所述的肿瘤为肝癌、肺癌、肾癌、乳腺癌或其转移性癌如脑、肾上腺转移瘤。
4. 根据权利要求 1 所述的盐酸用作制备治疗肿瘤药物的应用，其特征在于所
- 10 述的肿瘤为良性肿瘤。
5. 盐酸用作制备治疗癌性疼痛的止痛药物的应用。
6. 根据权利要求 1-5 任何一项所述的盐酸用作制备治疗肿瘤药物的应用，其特征
- 在于所述盐酸的浓度为 1.8%-36wt%。
7. 根据权利要求 6 所述的盐酸用作制备治疗肿瘤药物的应用，其特征在于所
- 15 述盐酸的浓度为 18 wt %。
8. 根据权利要求 7 所述的盐酸用作制备治疗肿瘤药物的应用，其特征在于所
- 述盐酸的用量为：0.05-5ml。

20

25

30

35

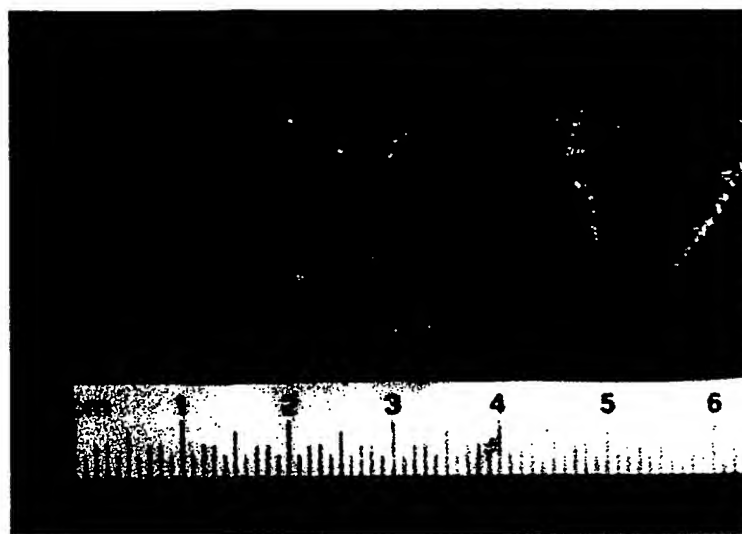


图 1a

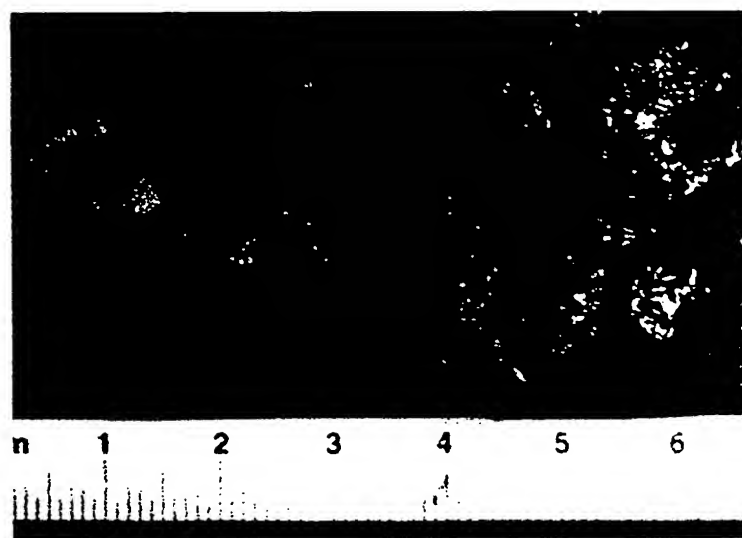


图 1b



图 1c



图 1d



图 2a

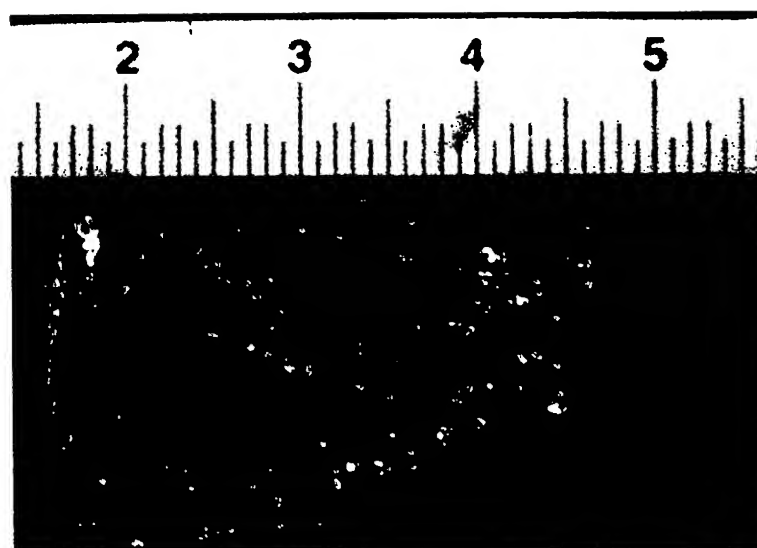


图 2b

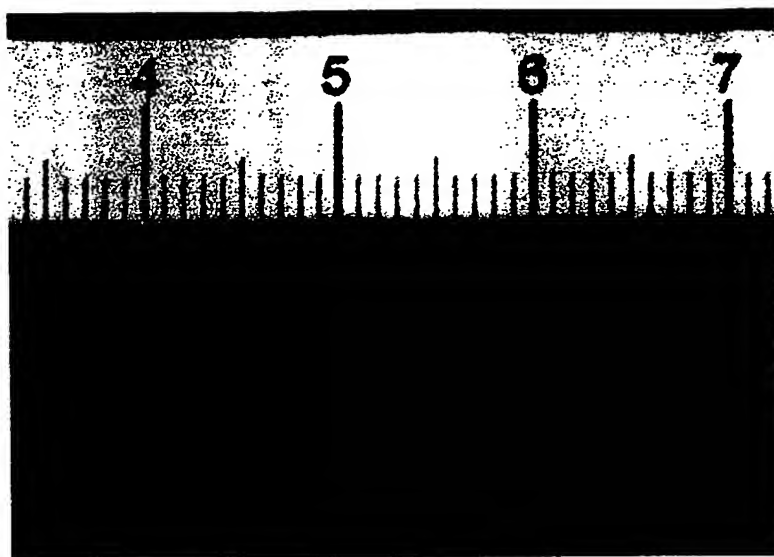


图 2c

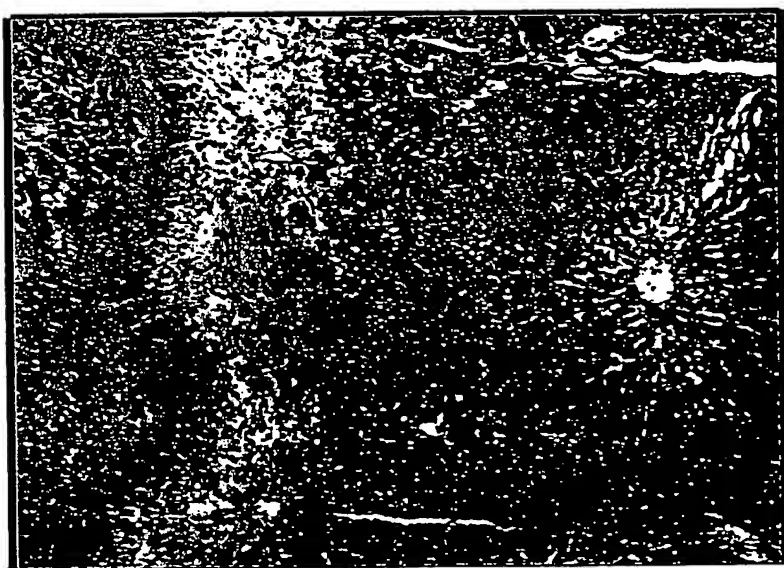


图 3a



图 3b

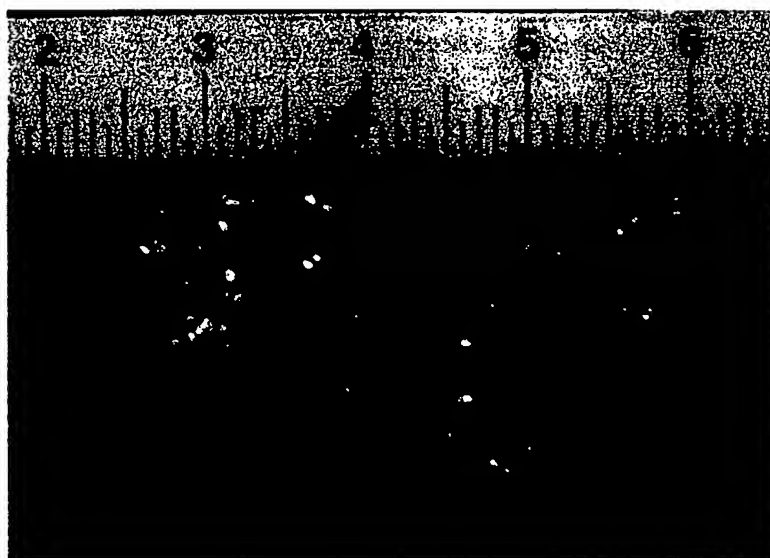


图 4a

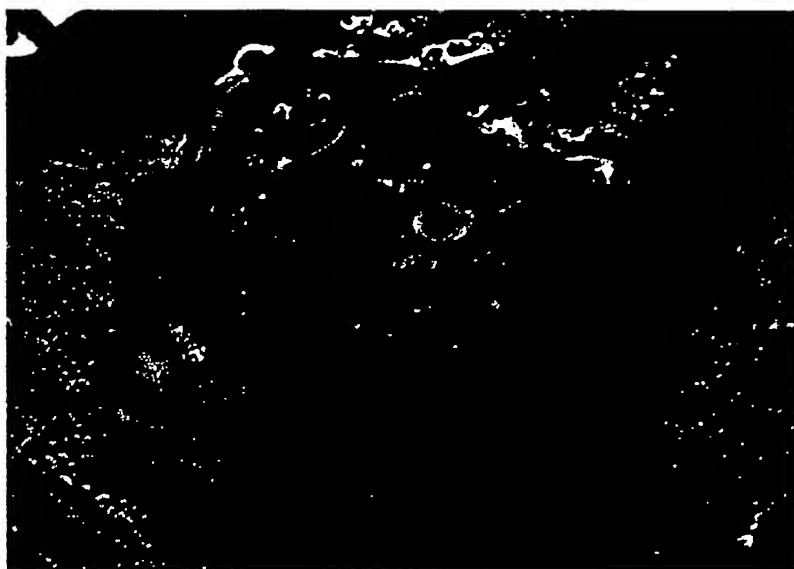


图 4b

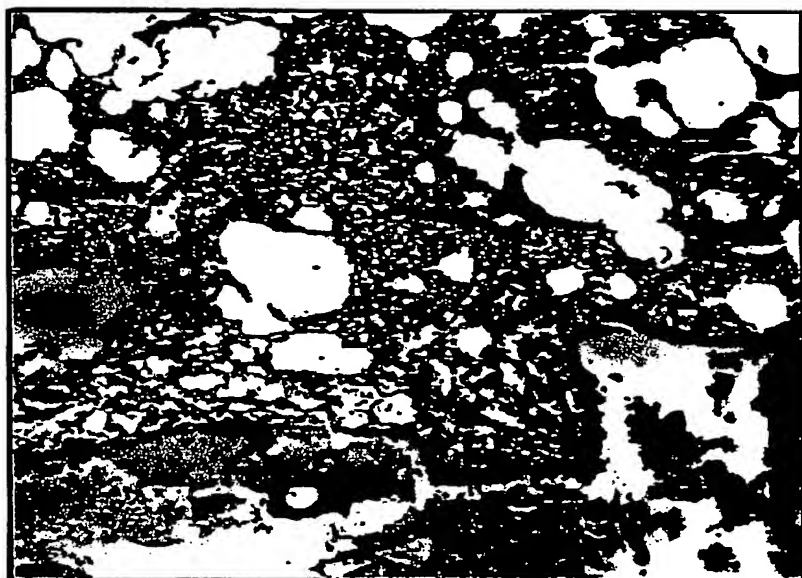


图 5a



图 5b



图 6a

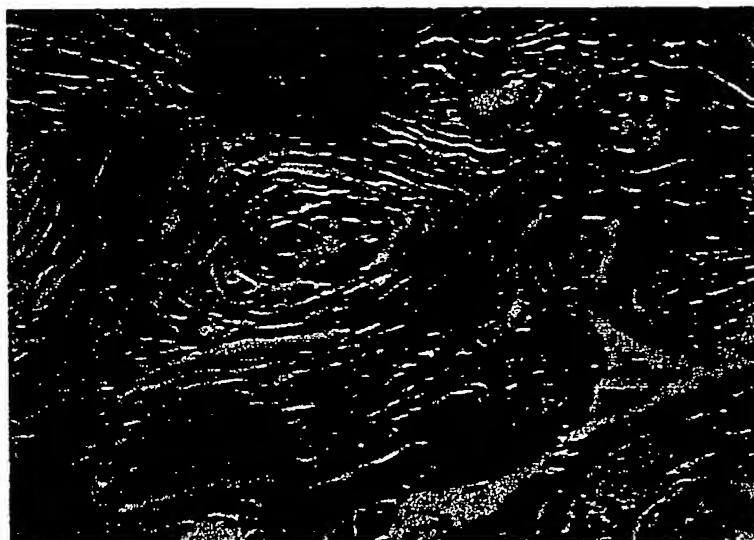


图 6b

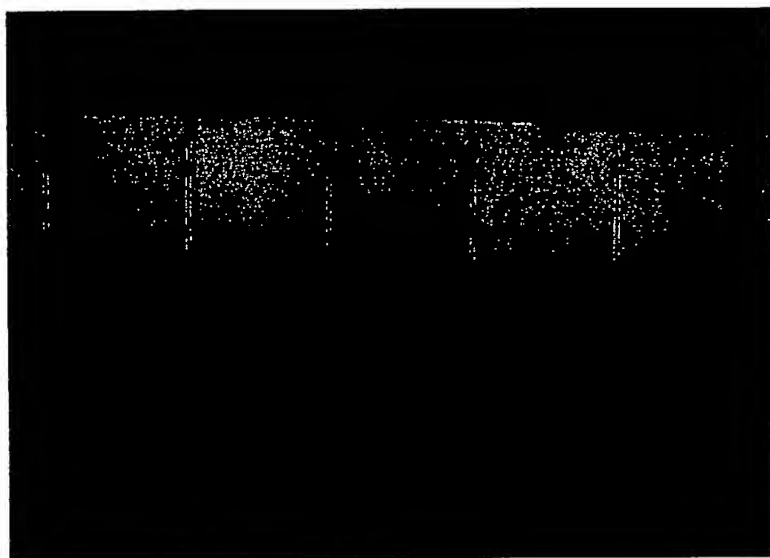


图 7



图 8a

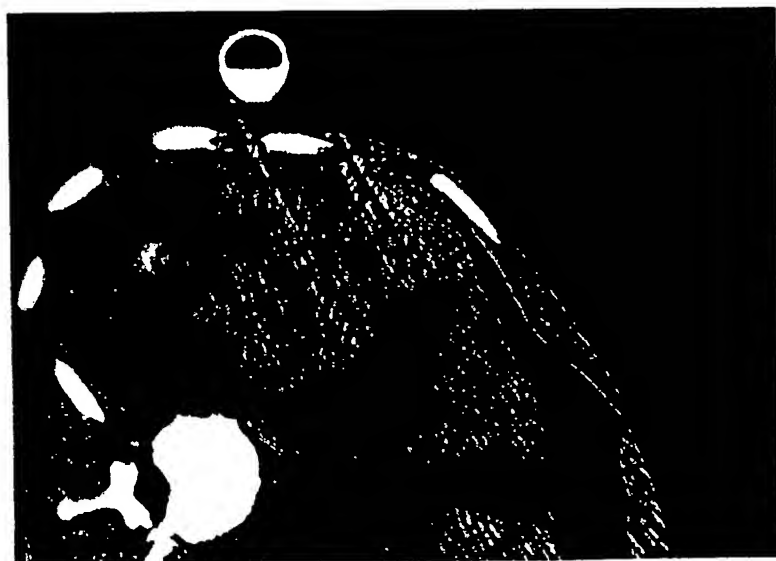


图 8b

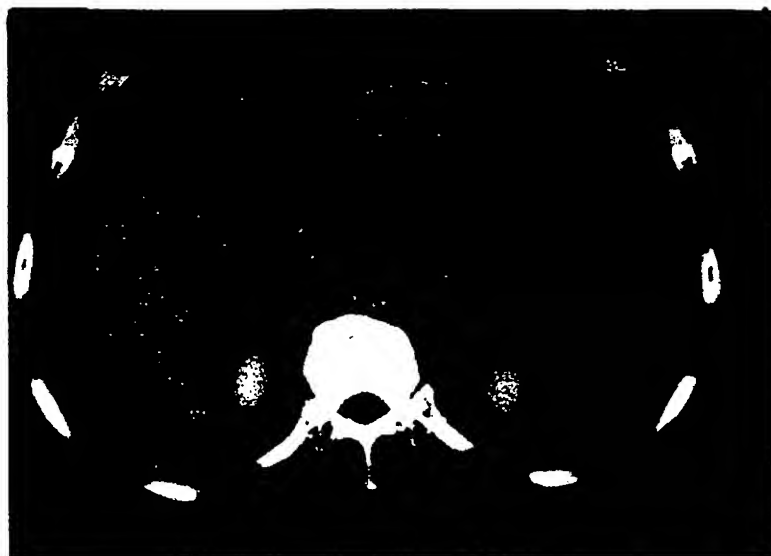


图 8c

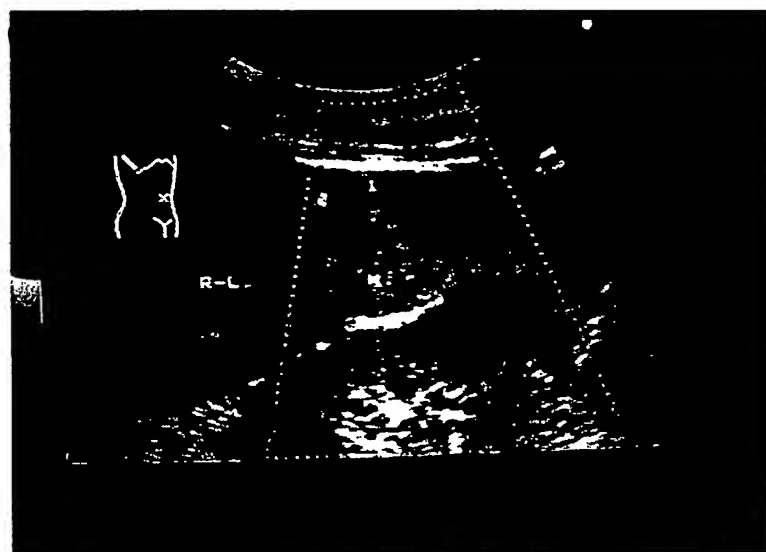


图 8d

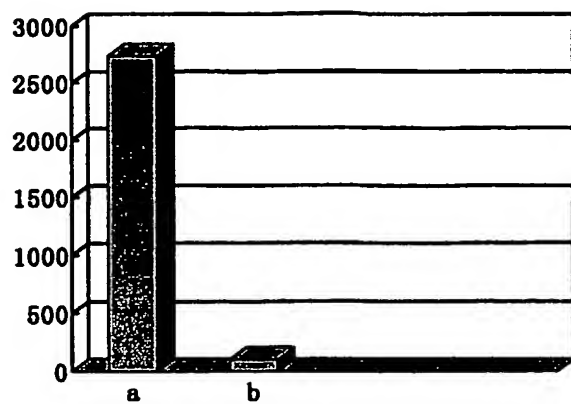


图 9



图 10a



图 10b

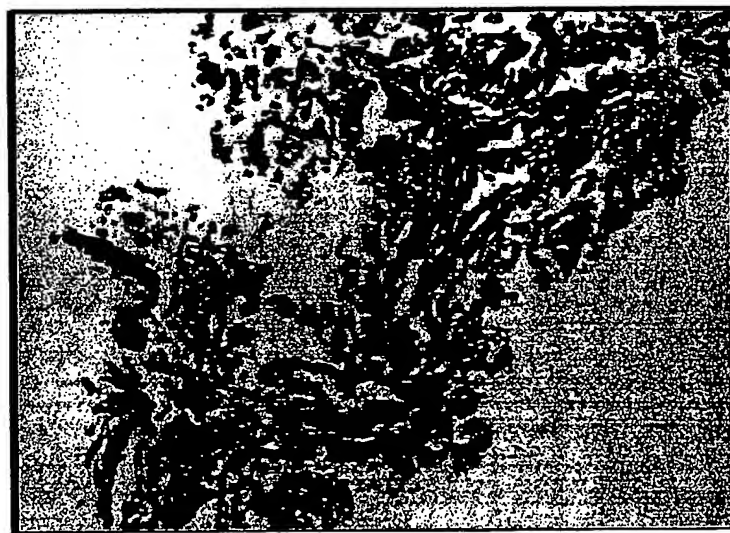


图 10c

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.